

CONTRATO DE ESTUDIO CLÍNICO PROMOVIDO POR EL INVESTIGADOR

REUNIDOS

Teva Pharma, S. L. U., compañía constituida con arreglo a la legislación española y con domicilio social en C/ Anabel Segura, 11 Centro de Negocios Albatros B, 1ª planta, 28108, Alcobendas, Madrid, España, en cuyo nombre actúan D. Carlos Alberto Dos Santos Teixeira, provisto con NIE [REDACTED] y D. Rainel Sánchez de la Rosa, provisto con DNI [REDACTED] (en lo sucesivo, **Teva**) y **Fundación Pública Andaluza para la gestión de la Investigación en Salud de Sevilla (FISEVI)**, fundación pública del Hospital Universitario Virgen del Rocío constituida con arreglo a las leyes de España y con domicilio social en Edificio de Laboratorios 6ª planta en la. Avda. Manuel Siurot s/n. Sevilla, en España, en cuyo nombre actúa Sandra Leal González, con DN [REDACTED], a entidad provista de CIF CIF nº [REDACTED] (en lo sucesivo, la Institución), en adelante, también denominados de forma individual y colectiva la **Parte** y las **Partes**, respectivamente.

Las Partes, manifiestan tener y se reconocen, mutua y recíprocamente, la capacidad legal necesaria para otorgar el presente contrato de prestación de servicios (el "**Contrato**"), a cuyos efectos

EXPONEN

- (A) Que Teva se dedica a la investigación, el desarrollo, la producción, la comercialización de productos farmacéuticos, productos sanitarios y medicamentos;
- (B) Que la Institución desea llevar a cabo, a través de su Investigador Principal y en su propia cuenta y riesgo, un estudio *no intervencional*, estrictamente con arreglo al Protocolo (tal y como se define en el apartado 1) sobre Copaxone (en lo sucesivo, el **Fármaco del Estudio**), que contiene el principio activo Acetato de Glatiramero, (en lo sucesivo, el **Producto**), con la finalidad concreta de investigar la Evolución de la depresión y funciones cognitivas en pacientes con esclerosis múltiple tratados con acetato de glatiramero. (en lo sucesivo, el **Estudio**);
- (C) La Institución ha solicitado a Teva por iniciativa propia *apoyo financiero* (en lo sucesivo, la **Solicitud**) con el fin de llevar a cabo el Estudio. Dicha Solicitud se adjunta a este Contrato como Anexo 1;
- (D) La Institución está equipada y cualificada para realizar estudios clínicos o estudios científicos y desea llevar a cabo el Estudio tal y como se describe en el Protocolo (abajo definido) y con total arreglo a las Buenas Prácticas Clínicas establecidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH, por sus siglas en inglés; en lo sucesivo, la **Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH**) y cualesquiera otras leyes, reglamentos y códigos de conducta o prácticas aplicables.
- (E) Teva se dedica a contribuir a la mejora y la difusión del conocimiento científico en las áreas de la salud que son de relevancia para Teva y desea apoyar el Estudio concediendo la Solicitud a la Institución, supeditada a las condiciones del presente Contrato y con arreglo a las mismas.

- (F) Además, se acuerda expresamente que el apoyo que ofrece Teva al Estudio mediante la concesión de la Solicitud en virtud de este Contrato no pretende ser, en forma alguna, un aliciente para que la Institución prescriba, suministre, administre, recomiende, promueva, compre o venda ningún medicamento en particular, incluidos los productos de Teva.
- (G) Que a la vista de cuanto antecede, las partes convienen en otorgar el presente Contrato con arreglo a las siguientes:

CLÁUSULAS

1. Definiciones

En el presente Contrato, los términos que siguen tendrán el significado que se indica a continuación:

- 1.1 **Comité de Ética** se refiere, de forma colectiva, a todas las entidades nacionales independientes competentes, compuestas tanto por profesionales sanitarios como por miembros que no se dedican al área de la Medicina, constituidas de acuerdo con la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y la normativa nacional, cuya responsabilidad particular es la de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes que participan en un estudio clínico y ofrecer una garantía pública de dicha salvaguarda.
- 1.2 **Pacientes** designa la definición establecida en el Protocolo.
- 1.3 **Investigador Principal** designa al médico que se hace referencia en el apartado 2.3, que éste a su vez será designado por la Institución como el responsable del desarrollo operativo del Estudio. El Investigador Principal cuenta con la experiencia y las autorizaciones necesarias para llevar a cabo el Estudio de acuerdo con las leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables.
- 1.4 **Protocolo** designa el plan escrito del estudio científico del Estudio que ha sido aprobado por los comités de ética pertinentes número de protocolo (TV44400-CNS-60189) y que Teva, a su vez, ha recibido, revisado y aprobado, y que esta adjunto a este Contrato en el Anexo 2.
- 1.5 **Promotor** designa a la Institución que se hará cargo de toda responsabilidad legal para iniciar, gestionar y financiar el Estudio.
- 1.6 **Centro Participante** hace referencia al centro que se especifica en el apartado 2.4, donde el Investigador Principal llevará a cabo el Estudio.

2. Realización del Estudio

- 2.1 La Institución será, en todo momento, la responsable única, y asumirá todos los riesgos de la puesta en marcha, la realización y la gestión del Estudio. Además, la

Institución, como Promotor, asume todas las responsabilidades inherentes al Promotor de un estudio clínico, tal y como establecen las leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables. Teva no participará en el diseño o la realización del Estudio. Por lo tanto, no se le deberá considerar bajo ninguna circunstancia como promotor del Estudio.

- 2.2 El Protocolo establecerá y definirá todos los aspectos relevantes del Estudio, incluidos pero sin carácter exhaustivo, los siguientes: la duración prevista del Estudio, el periodo de reclutamiento del proyecto para incluir Pacientes en el Estudio y el periodo de seguimiento del mismo.
- 2.3 La Institución facilitará los servicios del *Dr. Guillermo Izquierdo* para que actúe en calidad de Investigador Principal del Estudio. Como reconocimiento de sus obligaciones, definidas en el presente Contrato, el Investigador Principal deberá firmar este Contrato. Independientemente de lo anterior, la Institución será la encargada de garantizar el cumplimiento de las obligaciones del Investigador Principal establecidas en el presente Contrato. El Investigador Principal supervisará personalmente y coordinará el desarrollo del Estudio y será el responsable de de todo el personal que trabaje en el Estudio (en lo sucesivo, **el Equipo del Estudio**). La institución garantizará que todos los miembros del Equipo del Estudio cuenten con la experiencia y las autorizaciones necesarias para llevar a cabo el Estudio de acuerdo con las leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables. Cada miembro de dicho equipo suscribirá un contrato con la Institución en el que se definirá su participación en el Estudio. Será la Institución quien elabore los contratos del Equipo del Estudio, cuyas cláusulas deberán ajustarse a las condiciones del presente Contrato.
- 2.4 La Institución realizará el Estudio en el Hospital Universitario Virgen Macarena, ubicado en Avenida Dr Fedriani N°3, 41009, Sevilla.
- 2.5 A menos que se mencione de forma específica en el Protocolo, la Institución garantiza que no realizará ningún análisis composicional, estructural o funcional del Fármaco del Estudio sin el consentimiento previo por escrito de Teva.
- 2.6 La Institución acepta que las autoridades sanitarias pertinentes puedan solicitarle la divulgación de documentos relacionados con el Fármaco del Estudio (incluidos, pero sin carácter exhaustivo, el dossier, el apartado de fabricación, calidad y control así como cualquier certificado que sea de relevancia). La Institución acepta y acuerda que los anteriores documentos son Información Confidencial de Teva (tal y como se define en el apartado 8) y se compromete a informar de forma inmediata en cuanto reciba una petición para que presente cualquiera de estos documentos. Asimismo, acuerda que será Teva quien responda directamente a la autoridad sanitaria que haya hecho tal requerimiento. Para evitar toda duda, la Institución se compromete a no divulgar la Información Confidencial de Teva a ninguna autoridad sanitaria.

3 Obligaciones de la Institución

- 3.1 La Institución y el Investigador Principal realizarán el Estudio bajo las condiciones del presente Contrato, el Protocolo (que podrá revisarse y enmendarse de acuerdo con

lo establecido en el apartado 3.3), la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH, y todas las leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica que sean de aplicación para la realización de un estudio clínico en los países en los que se va a llevar a cabo el Estudio. Además, la Institución y el Investigador Principal llevarán a cabo el Estudio poniendo en práctica las debidas habilidades profesionales, el cuidado, la diligencia y la atención que se espera de la realización de este tipo de actividades por parte de personal con experiencia. A este respecto, la Institución deberá cumplir todas sus obligaciones como iniciador, Promotor e investigador del Estudio.

- 3.2. La Institución será la encargada de preparar, obtener (antes de comenzar el Estudio) y mantener (durante la vigencia del Contrato) todas las autorizaciones que sean necesarias para llevar a cabo el Estudio. Con independencia de lo anterior, la Institución facilitará a Teva los siguientes documentos antes de que dé comienzo el Estudio: i) una copia de la autorización del Estudio remitida por las autoridades competentes (incluido, cuando proceda, el número EUDRACT); ii) una copia de la autorización del Estudio por parte del Comité de Ética (incluida la aprobación de todos los Centros Participantes); iii) una copia del Protocolo y de los consentimientos informados (en lo sucesivo, CI) aprobados por el Comité de Ética; y iv) cualesquiera otros documentos oficiales que Teva solicite dentro de lo razonable. El Investigador Principal, bajo la dirección, supervisión y responsabilidad de la Institución, llevará a cabo el Estudio de rigurosa conformidad con el Protocolo aprobado por el Comité de Ética.
- 3.3 Las Partes entienden y acuerdan expresamente que la Institución observará las directrices, instrucciones y comentarios del Comité de Ética en relación con la realización del Estudio, y que se deberá notificar a Teva de forma inmediata toda directriz, instrucción o comentario; en particular, cuando estos supongan la modificación del Protocolo o de los CI. La Institución se compromete a facilitar a Teva en todo momento, previa solicitud y de manera rápida y oportuna, la versión más reciente y la versión final del Protocolo, en las que se incluyan todas las adiciones o enmiendas realizadas.
- 3.4 La Institución facilitará a Teva los siguientes informes sobre el Estudio:
- 3.4.1 De forma *trimestral*, y cuando Teva así lo solicite, información sobre el progreso del Estudio (en lo sucesivo, **Informes del Progreso**). En estos Informes del Progreso se contemplará, sin carácter exhaustivo, la siguiente información: i) el número de sujetos reclutados para el Estudio; ii) el número de sujetos que se han retirado del Estudio desde el último Informe del Progreso; iii) el número de ciclos terapéuticos que ha recibido cada sujeto del Estudio; iv) la respuesta de cada sujeto al tratamiento; y v) todos y cada uno de los acontecimientos adversos graves y otras situaciones que deban notificarse desde el último Informe del Progreso (tal y como se define y explica en el apartado 7). Según se aclara en el apartado 6, la Institución no facilitará a Teva los datos de ningún paciente concreto; y
- 3.4.2 En el plazo de noventa (90) días naturales tras la finalización del Estudio o la resolución del presente Contrato, un informe final de todo el trabajo realizado en relación con el Estudio que recoja toda la información de los Informes del

Progreso que se hayan enviado hasta esa fecha (en lo sucesivo, el **Informe Final**).

- 3.5 La Institución deberá comunicar los resultados del Estudio a las autoridades sanitarias competentes de los países en los que este se haya llevado a cabo y, cuando sea pertinente, al Comité de Ética en el plazo establecido y siempre en virtud de la legislación vigente.
- 3.6 La Institución será la única responsable de archivar toda la documentación sobre el Estudio (incluidos, sin carácter exhaustivo, el Protocolo y sus enmiendas, los cuadernos de recogida de datos, las hojas de trabajo, los Informes del Progreso, el Informe Final y todos los datos sin tratar), según se establece en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y en cualesquiera otras leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables a la realización de Estudios clínicos o estudios científicos en España. La Institución salvaguardará todos los datos sobre los acontecimientos adversos (tal y como se definen en el apartado 7) de manera indefinida, así como cualquier otra información relacionada con el Estudio durante, al menos, quince (15) años tras su finalización.
- 3.7 La Institución garantiza a Teva que el otorgamiento de este Contrato y la realización del Estudio no entra en conflicto con ningún contrato, política, acuerdo o entendimiento del que la Institución sea parte o al que esté vinculada, ni constituye un incumplimiento de los mismos.
- 3.8 La Institución garantiza a Teva que en todo momento durante la vigencia del presente Contrato, y en relación con los Servicios, se adherirá y observará todos los principios y la legislación vigentes sobre anticorrupción, definidos en más detalle en el Anexo 4 de este Contrato.

4 Apoyo al Estudio

- 4.1 Con sujeción a las condiciones del presente Contrato, Teva acuerda por la presente contribuir al Estudio aportando a la Institución la cantidad que se detalla en el Anexo 3 (en lo sucesivo, el **Presupuesto**). Teva abonará el Presupuesto de acuerdo con el calendario de pagos especificado en el Anexo 3 (en el que cada pago se denomina **Plazo**).
- 4.2 Si este Contrato se resolviera antes de haber finalizado el Estudio, todos los pagos o las partes de los pagos que no estén adeudados en la fecha de resolución vencerán y no serán exigibles.
- 4.3 Para recibir un Plazo del Presupuesto, la Institución deberá remitir una factura a la siguiente dirección:

Departamento Financiero
Teva Pharma, S. L. U.
C/ Anabel Segura, 11. Centro de Negocios Albatros B, 1ª planta.
28108, Alcobendas. Madrid.

- 4.4 Una vez recibida la factura, Teva transferirá el importe del Plazo que aparezca detallado a la siguiente cuenta de la Institución:

Banco Santander, Cta. Cte. IBAN ES42 0049 5420 94 2916000207, SWIFT BSCHESMM. En caso de constar otra cuenta en la factura, primará la que conste en la factura.

La Institución deberá confirmar la recepción del Plazo en un periodo de tiempo no superior a diez (10) días naturales desde la fecha de recepción.

- 4.5 Ninguno de los importes o pagos mencionados en el apartado 4 incluye IVA. La Institución acepta mantener indemne a Teva de toda responsabilidad derivada de cualquier importe en concepto de IRPF, IVA u otros impuestos o contribuciones a la Seguridad Social que se le graven a Teva en relación con la realización del Estudio por parte de la Institución (dicha indemnización contemplará todos los costes legales y contables que incurra Teva por indemnización).
- 4.6 La Institución empleará el Presupuesto exclusivamente en la realización del Estudio. Si la Institución no utilizara la totalidad del Presupuesto entregado por Teva antes de finalizar el Estudio, ésta deberá informar a Teva de ello sin demora y, en cualquier caso, en el plazo de diez (10) días tras la finalización del Estudio mediante notificación por escrito que se enviará a Teva y en la que se especificará el importe del Presupuesto que ha recibido la Institución y que no se ha invertido en el Estudio. A menos que las Partes lo acuerden por escrito de otro modo, la Institución devolverá a Teva la cantidad restante especificada en el plazo de treinta (30) días tras la recepción de Teva de dicha notificación.

5. **Divulgación**

Las Partes reconocen y acuerdan que, en la medida en que lo requieran las leyes, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables en relación con la obligación de divulgación, Teva tendrá el derecho a divulgar públicamente información sobre este Contrato; en particular: el nombre y los datos de contacto de la Institución y el valor y la naturaleza de todos los importes que reciba con arreglo al presente Contrato. Las partes reconocen y acuerdan que dicha divulgación se hará en cualquier momento y por cualquier motivo a quien Teva determine que tenga la necesidad legítima de conocer dichos términos, incluidos, aunque sin carácter exhaustivo, los gobiernos de España y de los Estados Unidos de América.

6. **Privacidad de los datos**

- 6.1 La ejecución del presente Contrato puede contemplar la recogida de información personal sobre la Institución. Esta información personal puede incluir el nombre, los datos de contacto o las áreas de especialización de los empleados o representantes de la Institución (incluidos el Investigador Principal y el Equipo del Estudio) que esta haya facilitado a Teva en virtud del presente Contrato. La información personal podrá utilizarse para notificar las obligaciones, y será tratada y almacenada de forma segura de acuerdo con las leyes y reglamentos nacionales. La Institución tiene derecho a

solicitar el acceso a sus datos personales y, en caso necesario, a requerir la corrección de cualquier información errónea o incompleta. Para ello, deberá contactar con el responsable de la protección de datos de Teva, cuyos datos de contacto se le comunicarán a la Institución de forma inmediata bajo petición.

6.2 La Institución y el Investigador Principal serán responsables mancomunadamente de garantizar que los datos personales que se obtengan de los Pacientes (en particular, los datos concernientes a su estado de salud) se protegen, en todo momento, de acuerdo con las disposiciones vigentes de la Directiva europea sobre protección de datos (95/46/CE) y sus modificaciones, así como con cualesquiera otras leyes, reglamentos y códigos de práctica o conducta sobre privacidad y protección de datos que sean de aplicación.

6.3 Las Partes acuerdan que la Institución no facilitará los datos personales de los Pacientes a Teva. En caso de que la Institución deba ceder los datos de un Paciente a Teva con el fin de elaborar un informe sobre farmacovigilancia (en virtud de las cláusulas del apartado 7), se hará de forma anónima.

7 Farmacovigilancia

7.1 La **Responsable de Farmacovigilancia de Teva en España** es Regina Romero, cuyos datos de contacto figuran en el apartado 15.2. Todos los términos definidos que se emplean en este apartado 7 y cuya definición no figura en otra parte del presente Contrato se interpretarán de acuerdo con el significado otorgado en la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH; en particular, en las Notas orientativas para la gestión de datos sobre seguridad clínica: Definiciones y criterios para la notificación expeditiva (CPMP/ICH/377/95).

7.2 La Institución y el Investigador Principal serán los responsables de todas las tareas de farmacovigilancia asociadas al Estudio, de acuerdo con los requisitos de la Guía de Buenas Prácticas Clínicas de la ICH y las restantes leyes, normativas, reglamentos y códigos de conducta o práctica aplicables a la realización de Estudios clínicos o estudios científicos (según corresponda) en los países donde se va a llevar a cabo el Estudio. La Institución evaluará todos los datos obtenidos sobre la seguridad del Fármaco del Estudio de forma rápida y continuada, y gestionará las notificaciones expeditivas a las autoridades relevantes, a los comités de ética y al Equipo del Estudio.

7.3 Con el fin de observar las buenas prácticas clínicas o las buenas prácticas de farmacovigilancia y el Título 21, apartado 314, del Código Normativo Federal de EE. UU., según sea el caso, la Institución notificará a Teva todas las situaciones que se mencionan a continuación en el plazo de veinticuatro (24) horas desde que dichas situaciones se pongan en su conocimiento. Para ello, deberá recopilar la información relativa al acontecimiento y remitírsela a la Responsable de Farmacovigilancia de Teva en España:

- a) Todas las reacciones adversas graves.
- b) La exposición de las participantes embarazadas al Fármaco del Estudio en el plazo de treinta (30) días desde tal exposición.

- c) Cualquier episodio clínico que, dentro de lo razonable, pueda considerarse que compromete la integridad, validez o la viabilidad permanente del Estudio.
 - d) Todos los acontecimientos adversos relacionados que no sean de carácter grave.
- 7.4 La Institución colaborará con Teva cuando se precise información adicional sobre un acontecimiento adverso notificado a Teva. Para la información de seguimiento se aplicaran los mismo plazos.
- 7.5 *En el caso de reacción adversa grave a un fármaco (RAG), la Institución será la responsable de informar a las autoridades competentes, al Investigador Principal y al Comité de Ética dentro del periodo legal establecido, si fuera el caso. La Institución es igualmente responsable de la elaboración y remisión de los Informes del Progreso y los restantes comunicados sobre seguridad que requiera la legislación europea o nacional. Deberá enviarse a Teva una copia del Informe del Progreso. Además, el Investigador Principal notificará a Teva todas las reacciones adversas que no sean de carácter grave asociadas al fármaco (RANG) en un plazo de 24 horas, e informará a la autoridad competente de dichos RANG de acuerdo con los requisitos legales.*
- 7.6 La Institución hará llegar a Teva en el plazo de noventa (90) días naturales tras la finalización del Estudio un Informe Final en el que, como mínimo, deberá figurar la siguiente información:
- a) *Una lista anónima de los Pacientes*
 - b) *El resumen de eficacia*
 - c) *El resumen de seguridad*
- 7.7 Si la Institución precisara de más tiempo para recopilar la información de los párrafos a) a c), deberá notificar a Teva de ello por escrito y confirmarle que únicamente le remitirá la versión escrita del Informe Final. La Institución contará entonces con un periodo máximo de doce (12) meses tras la finalización del Estudio para hacer llegar a Teva toda la información relevante a este respecto.
- 7.8 Si el presente Contrato se resolviera de forma anticipada (de acuerdo con el apartado 11) y si se hubiera reclutado, al menos, un (1) Paciente, la Institución deberá remitir a la Responsable de Farmacovigilancia de Teva en España un Resumen de Seguridad. Se entiende por **Resumen de Seguridad** un informe exhaustivo de los datos de seguridad que se hubieran recopilado durante el estudio, y que incluyen:
- a) Todos los acontecimientos adversos graves o las reacciones adversas al fármaco.
 - b) Todos los acontecimientos adversos que no sean de carácter grave.
 - c) Cualquier otra información de seguridad relevante que se haya recopilado.

8. Confidencialidad

Durante la vigencia del presente Contrato y por un periodo de quince (15) años tras su resolución, la Institución y el Investigador Principal deberán tratar de forma secreta y confidencial la Información Confidencial de Teva, y en ningún caso y por ningún motivo divulgarán o permitirán la divulgación a terceros, utilizarán de cualquier otra forma (salvo para la finalidad de este Contrato) ni permitirán que se utilice dicha información. La **Información Confidencial** de Teva engloba toda la información y todos los datos que se faciliten a la Institución y al Investigador Principal, ya sea por escrito (en papel o formato digital) o verbalmente e incluye, sin carácter exhaustivo, la información relativa a Teva o a sus filiales, la tecnología, los procesos técnicos, los productos, asuntos comerciales o financieros, o cualquier otra información que esté relacionada con un proveedor o cliente de Teva o de sus filiales, a menos que la Institución o el Investigador Principal (según corresponda) pueda demostrar que i) era poseedor lícito de esa información o sabía de ella antes de que Teva o sus filiales la pusieran en su conocimiento; ii) le fuera divulgada por terceros de forma lícita y sin restricciones; o iii) sea o pase a ser de dominio público por una actuación adecuada o una ausencia de actuación por parte de la Institución y el Investigador Principal (según corresponda).

9. Uso de los Resultados del Estudio y derechos de propiedad industrial

- 9.1 Todos los datos y resultados que se obtengan con la realización del Estudio (en lo sucesivo, los **Resultados del Estudio**) serán propiedad exclusiva de la Institución. Como consideración hacia Teva por aceptar apoyar el Estudio de conformidad con las condiciones del presente Contrato y con independencia de lo anterior, Teva tendrá derecho a utilizar los Resultados del Estudio para cualquier finalidad propia, incluyendo pero sin carácter exhaustivo: i) la presentación de la documentación exigida por ley que guarde relación con el Fármaco del Estudio o el Producto; ii) la profundización en el conocimiento de una enfermedad; o iii) la mejora de la eficacia de los futuros ensayos clínicos.
- 9.2 Toda invención, método, avance y descubrimiento, sea patentable o no, que esté relacionado o se derive del Estudio y no esté asociado al Producto, y que se lleve a cabo en cumplimiento del trabajo contemplado en este Contrato (en lo sucesivo, las **Invencciones de la Institución**) será propiedad de la Institución.
- 9.3 La Institución concede a Teva mediante el presente Contrato, sin otra contraprestación que la aquí ya manifestada, la primera opción, a su entera discreción, con el fin de suscribir una licencia exclusiva y gratuita a nivel mundial para ejercer todos los derechos sobre cualquier Invención de la Institución con cualquier finalidad. Teva deberá ejercitar esta opción en el plazo de noventa (90) días naturales desde que reciba la notificación por escrito de las Invencciones del Investigador.
- 9.4 Las Partes acuerdan de forma expresa que toda invención, método, avance y descubrimiento, sea patentable o no, que esté relacionado con o se derive del Estudio y esté asociado al Producto (en lo sucesivo, las **Invencciones de Teva**) será propiedad de Teva.

- 9.5 En caso de que la Institución desee publicar los Resultados del Estudio, deberá remitir las publicaciones sugeridas (incluidos, sin carácter exhaustivo, todo comunicado de prensa y cualesquiera otras publicaciones en las que se haga referencia a los Resultados del Estudio o a parte de ellos) a Teva para su revisión con un mínimo de treinta (30) días de antelación al envío para su publicación. Teva no puede impedir a la Institución que publique los Resultados del Estudio, pero puede solicitar por escrito que se modifique o se elimine la publicación sugerida en relación con cualquier derecho de la propiedad intelectual e industrial que esté directamente ligado al Producto o a la Información Confidencial de Teva. La Institución tomará en consideración todas las modificaciones solicitadas por Teva y, en el plazo de catorce (14) días tras la recepción de dicha solicitud, hará llegar a Teva una versión revisada de la publicación prevista. En todo caso, las Partes harán cuanto esté en sus manos para llegar a un acuerdo mutuo.
- 9.6 Si así se lo solicitara Teva, la Institución retrasará el envío previsto para su publicación durante ciento veinte (120) días naturales con el fin de que Teva pueda solicitar las patentes u otras medidas de protección de la propiedad industrial o presentar cualquier documentación exigida por ley que guarde relación con el Producto.
- 9.7 La Institución mencionará a Teva en toda publicación científica o presentación oral que haga del Estudio mediante la siguiente cláusula: «*Con el apoyo institucional de Teva Pharma, S. L.U.*».
- 9.8 Si la Institución, por cualquiera que sea el motivo, decide no publicar las Conclusiones del Estudio en un plazo de seis (6) meses desde la fecha de resolución de este, Teva estará autorizada a utilizarlas o publicarlas. La Institución no otorgará, cederá o asignará a terceros el derecho de propiedad sobre los Resultados del Estudio o el derecho a publicarlos (o a publicar parte de ellos).
- 9.9 Ninguna de las Partes utilizará el nombre o la marca comercial de la otra sin el consentimiento previo por escrito de la Parte en cuestión. Dicho consentimiento no será denegado sin motivos razonables.

10. Responsabilidad y seguro

- 10.1 La Institución mantendrá indemne a Teva o a sus filiales (incluidos sus responsables, empleados y agentes) de toda responsabilidad que pueda originarse o iniciarse contra cualquiera de ellos a causa de o en relación con: i) las obligaciones, representaciones o garantías de la Institución estipuladas en este Contrato; ii) el diseño, contenido o implantación del Protocolo y la selección de los Pacientes; iii) todo daño (relacionado o no con el Estudio) a las personas o los bienes asociados al Estudio; o iv) la realización del Estudio.
- 10.2 La Institución contará y mantendrá en plena vigencia durante la realización del Estudio (y tras su resolución o la extinción de este Contrato, a fin de cubrir cualesquiera reclamaciones que se deriven de dicho Estudio) un seguro con el que se cubrirán: i) las responsabilidades por negligencia o mala práctica médica; ii) las

responsabilidades civiles en general; y iii) toda posible reclamación contra Teva derivada del Estudio.

- 10.3 La cobertura del seguro a la que se refiere el apartado 10.2 deberá: i) ser por un importe adecuado para la realización de las actividades de la Institución, incluidas las que se lleven a cabo como parte del Estudio; y ii) observar todos y cada uno de los requisitos legales y regulatorios que sean de aplicación. La Institución será la única responsable del pago de las retenciones deducibles o autoaseguradas contempladas por cualquier política. No deberá interpretarse que el seguro requerido en virtud de este Contrato constituye una limitación de la responsabilidad de la Institución en lo que respecta a la obligación de indemnizar a la que está sujeta por medio del presente Contrato. La Institución deberá facilitar a Teva de forma inmediata copias de todos los certificados pertinentes del seguro cuando así se le solicite.

11. Periodo de vigencia y resolución del Contrato

- 11.1 Este Contrato entrará en vigor en el día en que Teva y la Institución lo suscriban, y se mantendrá vigente hasta la finalización del Estudio y la remisión del Informe Final del mismo a Teva, fecha en la cual expirará de forma automática y sin notificación alguna de las Partes.

- 11.2 Con independencia de lo anterior, Teva tendrá el derecho a resolver este Contrato sin coste alguno y en cualquier momento antes de la fecha de vencimiento prevista en el apartado 11.1 mediante notificación por escrito con efecto inmediato en los siguientes casos:

11.2.1 ante la no realización del Estudio por parte la Institución o del Investigador Principal con arreglo al Protocolo o al presente Contrato;

11.2.2 si el Comité de Ética retira la aprobación del Protocolo; o

11.2.3 por cualquier otra razón considerada por la legislación vigente como motivo válido para interrumpir (*un estudio no intervencional*).

- 11.3 La resolución del presente Contrato, ya sea por lo expuesto en el apartado 11.2 o como resultado del vencimiento del periodo de vigencia, no afectará o perjudicará a ninguno de los derechos inherentes a cada una de las Partes hasta el día de la resolución o vencimiento. En particular, los apartados 1, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 deberán continuar en plena vigencia al margen de la resolución o el vencimiento de este Contrato.

12. Cesión

- 12.1 La Institución no subcontratará, cederá, delegará o comerciará de otro modo con la totalidad o parte de sus derechos y obligaciones derivados del presente Contrato sin el consentimiento previo por escrito de Teva. Toda cesión que haga la Institución sin el consentimiento por escrito de Teva será considerada nula y sin efecto.

- 12.2 Teva estará autorizada a ceder sus derechos y obligaciones derivados de este Contrato a sus filiales, o en relación con la venta de todos o la mayoría de sus activos o con la fusión, adquisición u otro tipo de consolidación de Teva o por parte de Teva con un tercero, para lo cual no será preciso que la Institución manifieste su consentimiento.

13. Relación entre las Partes

A los efectos del presente Contrato, entre Teva, la Institución y el Investigador Principal existirá en todo momento una relación de contratantes independientes, y nada de lo estipulado en este documento se interpretará como constitutivo de una relación de socios, de principal y agente, de empleador y empleado, ni de una empresa conjunta. Por consiguiente, ni la Institución (incluidos sus empleados y representantes) ni el Investigador Principal tendrán acceso a las prestaciones disponibles para los empleados de Teva. Ni la Institución ni el Investigador Principal están autorizados a imponer a Teva obligaciones de ningún tipo, ni tampoco pueden presentarse a sí mismos como si estuvieran facultados para ello.

14. Ley aplicable y jurisdicción

Este Contrato se regirá e interpretará con arreglo a la legislación española. Ambas partes tratarán en todo momento de resolver las controversias derivadas de la interpretación y ejecución de este Contrato de forma amistosa. Si lo anterior no fuera posible, las Partes acuerdan someter dichas disputas a la jurisdicción exclusiva de los órganos jurisdiccionales competentes de Madrid, España.

15. Correspondencia.

- 15.1 La Institución dirigirá todas las comunicaciones médicas o científicas, independientemente de que contengan información confidencial o no, a:

Dr. Rainel Sánchez de la Rosa
Departamento Médico de Teva Pharma, S. L. U.
C/ Anabel Segura 11, Centro de negocios Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
rainel.sanchez@tevaes.com

- 15.2 La Institución remitirá las notificaciones sobre farmacovigilancia (tal y como se detalla en el apartado 7) por correo electrónico (vía preferida) o fax a:

Regina Romero
Responsable de Farmacovigilancia de Teva Pharma, S. L. U.
safety.spain@tevaeu.com
626 578 203 o 672 183 609

- 15.3 Las notificaciones legales a cualesquiera de las Partes deberán remitirse por escrito mediante fax o correo electrónico a:

Si están dirigidas a Teva:

Moisés Ramírez
Departamento Jurídico de Teva Pharma, S. L. U.
C/ Anabel Segura 11, Centro de negocios Albatros B, 1ª planta, 28108 Alcobendas,
Madrid
moises.ramirez@tevaes.com]
+ 34 91 663 8862

Si están dirigidas a la Institución:

Amalia Villalobos
Departamento jurídico en FISEVI
Manuel Siurot s/n edif. Laboratorio Pa;lanta Sexta
Amaliaa.villalobos.exts@juntadeandalucia.es
955013291

16. Otras cuestiones

16.1 **Integridad del Contrato.** Este Contrato constituye el convenio íntegro entre las Partes con respecto al objeto del mismo. Las condiciones o acuerdos que no figuren en este Contrato serán nulos y no serán vinculantes a menos que se presenten por escrito y lo suscriban ambas Partes. En caso de conflicto entre las condiciones del presente Contrato y los anexos, prevalecerá lo estipulado en este Contrato.

16.2 **Modificaciones.** Este Contrato solo podrá modificarse mediante documento escrito firmado por ambas Partes.

Así queda convenido, y para que conste, ambas partes firman el presente Contrato por duplicado ejemplar y a un solo efecto en el lugar y fecha señalado a continuación.

Teva Pharma, S. L.U.

Firma: 

Nombre: D. Carlos Dos Santos Teixeira

Cargo: CEO

En 15 a octubre 2015

Firma: 

Nombre: D. Rainel Sánchez de la Rosa

Cargo: Director Médico

En 15 ,a octubre 2015

Fundación FISEVI

Firma: 

Nombre: D. Sandra Leal González

Directora Gerente

Fecha

Confirmando que he leído este Contrato y que cumpliré las condiciones en él estipuladas durante la realización del Estudio.

Puesto: Investigador Principal del Estudio

Firma: 

Nombre: Dr. Guillermo Izquierdo

Fecha: 20/05/2015

ANEXO 1



D^a. SANDRA LEAL GONZÁLEZ, CON DNI 52.988.997-C, EN SU CALIDAD DE DIRECTORA GERENTE DE LA FUNDACIÓN PÚBLICA ANDALUZA PARA LA GESTIÓN DE LA INVESTIGACIÓN EN SALUD DE SEVILLA (FISEVI),

MANIFIESTA

La Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla -en adelante FISEVI-, es una organización constituida sin ánimo de lucro, del sector público de la Comunidad Autónoma de Andalucía conforme al artículo 55 de la Ley 10/2005, de 31 de Mayo, de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía y cuyo patrimonio se encuentra afectado, de modo duradero, al desarrollo de la docencia, la investigación científica y el desarrollo tecnológico en Ciencias de la Salud.

FISEVI tiene personalidad jurídica propia y plena capacidad jurídica y de obrar, está constituida con carácter permanente y por tiempo indefinido y se rige por sus Estatutos y por las leyes y reglamentos que les sean aplicables y, en particular, la Ley 10/2005, de 31 de Mayo, de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía, la Ley 50/2002, de 26 de diciembre, de Fundaciones el Decreto 32/2008, de 5 de febrero, por el que se aprueba el Reglamento de Fundaciones de la Comunidad Autónoma de Andalucía y cuantas normas o disposiciones complementarias o concordantes fueran aplicables.

Está domiciliada en Sevilla, en la sede del Hospital Universitario Virgen del Rocío, en la planta 6^a del Edificio de Laboratorios y prevista de CIF - G 41916330.

FISEVI tiene como fines la promoción y realización de investigaciones biomédicas de calidad en Andalucía, así como la promoción y el desarrollo de innovaciones en las tecnologías sanitarias, en la docencia y en la gestión de los servicios sanitarios, por lo que considera oportuno y beneficioso contar con el patrocinio y colaboración que se le pueda prestar desde instituciones y entidades tanto de carácter público como privado.

FISEVI está inscrita en el registro de Fundaciones, Sección primera F "Docentes, científicas y Desarrollo" con el número SE021 y reúne los requisitos para estar incluida y ser beneficiaria del régimen de mecenazgo establecido por el artículo 16 de la Ley 49/2002, de 23 de diciembre de Régimen Fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo.

Por todo lo anterior,

SOLICITA

a la empresa Teva Pharma, S. L. U., compañía constituida con arreglo a la legislación española y con domicilio social en C/ Anabel Segura, 11 Centro de Negocios Albatros B, 1^a planta, 28106, Alcobendas, Madrid, España una colaboración económica por importe de TREINTA SEIS MIL EURROS (36.000,00 €) a mencionada aportación se realizará a título gratuito, sin que la mencionada empresa pueda reclamar contaprestación o favor alguno o interferir en la independencia de los profesionales sanitarios.

La cantidad reseñada en el apartado precedente se destinará a colaborar y prestar apoyo para el desarrollo de las actividades que constituyen el objeto de la Fundación, con especial referencia en este caso a las promovidas por el Grupo de Investigación de la Unidad Neurología y Neurofisiología de Hospitales Universitarios Virgen Macarena, bajo la dirección del Dr. Izquierdo Ayuso, proyecto número de protocolo (TW4400-CNS-60183).

Dicha cantidad podrá hacerse efectiva mediante transferencia en la cuenta de la que la Fundación es titular en la entidad Banco Santander, IBAN ES42 0049 5420 94 2916000207.

La Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla expedirá una certificación acreditativa de la aportación recibida, así como difundirá, por cualquier medio, la participación de 36.000,00.-€ de conformidad con lo establecido en el artículo 25 de la ley 49/2002, de 23 de diciembre, que regula el régimen fiscal de las entidades sin fines lucrativos y de los incentivos fiscales al mecenazgo para los convenios de colaboración empresarial en actividades de interés general.

Sevilla, a 29 de septiembre de 2015

Fdo.: Sandra Leal Gonzalez
Directora Gerente

www.fisevi.com

Fundación Pública Andaluza para la Gestión de la Investigación en Salud de Sevilla
Edificio "Laboratorio 6" planta Hospital Universitario Virgen del Rocío, Avda. Manuel Siurot, s/n. Tlf: 955 0132 87 Fax: 955 0132 92 - SEVILLA

Insc. Registro de Fundaciones, Sección Primera, F "Docentes, Científicas y Desarrollo" con el nº: F 41916330

ANEXO 2 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Evolución de los trastornos depresivos y de las funciones cognitivas en pacientes con EM tratados con Acetato de Glatiramero

La Esclerosis Múltiple es una enfermedad del sistema nervioso central que causa desmielinización durante la primera fase con una relativa conservación axonal, pero que a lo largo del proceso se asocia con una progresiva neurodegeneración que afecta no sólo a la discapacidad física sino también a las funciones cognitivas.

La EM tiene un profundo impacto en la vida social del paciente y sus familiares. Esto se debe principalmente a que afecta a una población joven, con importantes requerimientos intelectuales (estudios, prácticas), comenzando o consolidando su actividad laboral así como con múltiples relaciones sociales.

Actualmente se estima que la frecuencia de disfunción cognitiva oscila entre 54 y 65% en los pacientes con EM que consultan en centros médicos, y entre un 40-45% en la población general con EM (1-2).

Los déficits más comunes que afectan a pacientes con EM son principalmente las funciones amnésicas, atencionales y en velocidad de procesamiento de la información.

El 47-54% de los pacientes con EM sufren depresión, siendo la prevalencia de ésta mayor que la observada en otras enfermedades neurológicas con similar incapacidad física (3-4). En diversos estudios se ha hallado correlación entre la sintomatología depresiva y el deterioro cognitivo en pacientes con EM (5).

Para concretar las alteraciones cognitivas en un paciente con EM es necesario realizar una exploración neuropsicológica exhaustiva (6). Esta evaluación ayuda a establecer el perfil neuropsicológico y detalla las posibles alteraciones cognitivas y emocionales del paciente. La utilización de pruebas cognitivas fiables y sensibles facilita el estudio de los trastornos neuropsicológicos asociadas a la EM.

Se han seleccionado tres tests cognitivos de reconocida validez en el estudio de pacientes con EM. Éstos test son el Symbol Digit Modalities Test (SDMT), Paced Auditory serial addition task (PASAT) y el Controlled Oral Word Association Test (COWAT).

El Symbol Digit Modality Test (SDMT) es una prueba muy sencilla para evaluar velocidad de procesamiento de la información y atención. Según diversos autores el SDMT es uno de los test mejores para este tipo de tarea. En concreto, este test ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección del deterioro cognitivo en la EM y una buena correlación, tanto con la queja subjetiva en memoria del paciente, como con los resultados encontrados en la neuroimagen.

El PASAT es otro tests sensible a los cambios en la velocidad del procesamiento de la información y en capacidad de memoria de trabajo en los pacientes con EM, esto se debe a que requiere el intercambio de información rápida entre las zonas anatómicamente distantes del cerebro (7).

El COWAT por su parte es una prueba de valoración cognitiva que mide la capacidad de fluidez verbal y velocidad de procesamiento. Los tests están adaptados para poder llevarse a cabo en sujetos con síntomas motores de las extremidades superiores. Los tests que hemos utilizado constan de 15 formas alternativas en la versión original de Rao, por lo que se puede usar las pruebas de forma longitudinal para evaluar la evolución del deterioro cognitivo y evitar efecto aprendizaje (7-8).

El Inventario de Depresión de Beck (BDI) es la medida más utilizada en población española para la evaluación de la depresión en pacientes con EM (9-10). Su uso está recomendado para este tipo de pacientes por el Goldman Consensus Statement on Depression in Multiple Sclerosis (11). Existen varias versiones del BDI, para nuestro estudio hemos elegido la versión BDI-II (12), ya que presenta mejores propiedades en términos de validez factorial y validez de contenido para la evaluación de los síntomas depresivos. El BDI-II se trata de un cuestionario auto administrado que consta de 21 ítems de respuesta múltiple.

Varios estudios han destacado que el Acetato de Glatiramero (AG) mejora la sintomatología depresiva asociada con la Esclerosis Múltiple, gracias a la liberación del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que actuaría como antidepresivo y como protector neuronal (13). La investigación actual apunta hacia una posible relación entre las citocinas proinflamatorias y la sintomatología motora, cognitiva y anímica.

Los estudios promovidos para evaluar la eficacia de los fármacos en la Esclerosis Múltiple, han tenido como objetivo medir la reducción en la tasa anual de brotes, la discapacidad, y la carga lesional mediante técnicas de neuroimagen, pero recientemente a esto se le ha añadido el interés en evaluar los síntomas específicos a la patología, como pueden ser, la fatiga, el deterioro cognitivo o la función anímica.

De forma protocolizada, todo paciente diagnosticado con Esclerosis Múltiple se valora cognitivamente una vez al año, con independencia del cuál sea su tratamiento

Estudiaremos el efecto sobre los trastornos depresivos y las funciones cognitivas en pacientes con EM, a los que ya se les ha valorado cognitivamente, con objeto de establecer un mejor conocimiento de la evolución en los pacientes tratados con Acetato de Glatiramero (AG) respecto a otros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME).

Objetivo Primario:

- Evaluar, de forma comparativa, el efecto del tratamiento con AG frente a otros TME, en la función anímica en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

Objetivo Secundario:

- Evaluar, de forma comparativa, el efecto del tratamiento con AG frente a otros TME, de la velocidad de procesamiento de la información, atención sostenida y memoria de trabajo en pacientes con Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente.

DISEÑO:

- Todos nuestros pacientes han sido valorados cognitivamente en la visita 1 y al año de tratamiento.
- Analizaremos retrospectivamente los datos de 40 pacientes tratados con AG, a los que se les ha realizado un estudio neuropsicológico con los tests SDMT, PASAT y COWAT así como el inventario de depresión de Beck (BDI-II). Se tomarán las exploraciones antes y al menos tras 1 año de tratamiento (ambas exploraciones ya realizadas).
- Se utilizará como grupo control un grupo de 40 pacientes tratados con otros TME evaluados con los mismos tests cognitivos.
- Los pacientes de ambos grupos que cumplan los criterios de inclusión y exclusión se incluirán de forma consecutiva en el estudio.
- Se compararán mediante T de Student las diferencias entre los grupos de tratamiento con AG y otros tratamientos, antes y tras 1 año de tratamiento.
- Se valorarán los datos basales en los grupos de interacción, para ello se tendrá en cuenta el sexo, edad, tiempo de evolución, número de brotes y EDSS previos.
- Por último se analizarán los resultados de las distintas variables de estudio en las dos visitas, es decir la visita 1 (previa al inicio de tratamiento) y la visita 2 (pacientes que llevaban al menos 1 año de tratamiento), así se establecerán correlaciones entre los tests neuropsicológicos y anímicos así como estos con los datos clínicos del paciente.

POBLACIÓN:

- Pacientes con Esclerosis Múltiple tipo Remitente-Recidivante tratados con Acetato de Glatiramero (AG) o con otros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) del Hospital Virgen Macarena de Sevilla, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que ya tengan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes hombres o mujeres de 18 años a 60 de edad (ambas edad inclusive).
- Pacientes con diagnóstico de Esclerosis Múltiple Remitente-Recidivante (EMRR) de acuerdo con los criterios revisados de McDonald 2010 (Polman et al. 2011).
- Pacientes con evaluación cognitiva y anímica (SDMT, PASAT, COWAT y BDI-II) con anterioridad a iniciar tratamiento con AG o otros TME (al menos 3 meses de inicio de tratamiento).
- Pacientes en tratamiento con AG o otros TME al menos durante 1 año.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de EM clasificada como Secundaria Progresiva o Primaria Progresiva.
- Ninguna evidencia de recidiva o tratamiento con corticosteroides en los 3 meses previos a la inclusión del estudio.

La duración total del estudio será de 28 semanas. En ellos se incluyen 15 semanas para selección y control en base de datos, así como 13 semanas para el análisis final de los resultados y publicación.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.Rao SM, Reingold SC, Ron MA, Lyon-Caen O, Comi G Workshop on Neurobehavioral Disorders in Multiple Sclerosis. Diagnosis, underlying disease, natural history, and therapeutic intervention, Bergamo, Italy, June 25-27, 1992. Arch Neurol 1993, 50: 6 658-62.
2. Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, et al. Neuropsychological effects of interferon beta 1 a in relapsing multiple sclerosis. Collaborative Research Group. Ann Neurol 2000; 48: 885-92.
3. Schiffer R, Babigian HM. Behavioral disorders in multiple sclerosis, temporal lobe epilepsy, and amyotrophic lateral sclerosis: an epidemiologic study. Arch Neurol 1984; 41: 1067-9.
4. Fisher JS, Foley FW, Aikens JE, Ericson GD, Rao SM, Shindell S. What do we really know about cognitive dysfunction, affective disorders, and stress in multiple sclerosis? A practitioner's guide. J Neurol Rehabil 1994; 8: 151-64.
5. Arnett PA, Higginson CI, Voss WD, Wright B, Bender WI, Wurst JM. Depressed mood in multiple sclerosis: relationship to capacity-demanding memory and attentional functioning Neuropsychology 1999; 13: 434-46.
6. Gilchrist AC, Creed FH. Depression, cognitive impairment and social stress in multiple sclerosis. J Psychosom Res 1994; 38: 193-201.
7. (Forn et al, J Clin Exp Neuropsychol 2008 Oct., 30 (7): 789-96.).
8. Boringa JB, Lazeron RHC, Reuling JEW, Adèr, HJ, Pfenning LEMA, Lindeboom J, et al. The Brief Repeatable Battery of normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. Mult Scler 2001; 7: 263-8.
9. Sanz, J, Vázquez, C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario de depresión de Beck. Psicothema 1998; 10: 303-18.
10. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para la depresión de Beck. Rev Psiquitria Psicol Med Eur Am 1975; 12:217-236.
11. Goldman Consensus Group. The Goldman consensus statement on depression in multiple sclerosis. Mult Scler 2005; 11: 328-37.
12. Sanz J, Navarro MA, Vázquez, C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II) propiedades psicométricas en estudiantes universitario. Análisis y Modificación de Conducta 2003, 29 (124):239-288.
13. Ziemssen T. Multiple sclerosis beyond EDSS: depression and fatigue. J Neurol Sci. 2009; 277: S37-S41.
- Tsai S. Glatiramer acetate could be a potential antidepressant through its neuroprotective and anti-inflammatory effects. Med Hypotheses. 2007; 69 (1): 145-48.

ANEXO 2

Visitas	Visita 1	Visita 2
<i>Procedimientos y Pruebas</i>		
Consentimiento informado	X	
Criterios de inclusión/exclusión	X	
Historia Clínica	X	
Datos demográficos	X	
<i>Cuestionarios</i>		
BECK-II	X	X
SDMT	X	X
Pasat Test 3sg	X	X
COWAT	X	X

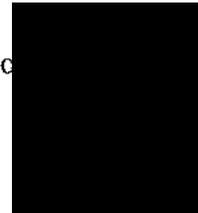
ANEXO 3

PRESUPUESTO Y OBJETIVOS

Presupuesto

Teva aportará a la Institución la suma de **36.000 EUR**, con el fin de apoyarle en la realización del Estudio y, en particular, para cubrir los siguientes gastos:

- 33.000,00.- € contratación de personal
- 3.000,00.-€ costes indirectos del Centro y para la Gestión del Estudio



ANEXO 4

CUMPLIMIENTO DE LA NORMATIVA DE ANTICORRUPCION Y DE PREVENCION DEL SOBORNO

1. 1. Definiciones

A los efectos del presente anexo, los siguientes términos tendrán los significados que se indican a continuación:

(i) “Personal” designa, si resultase aplicable al caso, a los propietarios, directivos y gerentes de la Institución así como los empleados, agentes o consultores de la Institución que pudieran llegar a intervenir en la ejecución de las obligaciones del presente Contrato.

(ii) “Funcionario(s) Público(s)” designa a cualquier: (i) funcionario (elegido, designado o de carrera) o empleado de una administración estatal, autonómica, provincial, local, municipal o de cualquier departamento, agencia o subdivisión de la misma; (ii) funcionario o empleado de una empresa, compañía u organización propiedad de o controlada por el gobierno (por ejemplo, un profesional sanitario que pase consulta en un hospital o clínica propiedad de o controlada por el gobierno); (iii) funcionario o empleado de una organización internacional pública (como la ONU, el Banco Mundial, la UE, la OMS, la OTAN, etc.); (iv) persona que actúe en nombre o representación de un gobierno o de cualquier organización mencionada anteriormente, aun cuando no sea empleada de dicho gobierno u organización; (v) persona que se considere funcionaria conforme a la ley local aplicable; (vi) candidato a un cargo político y (vii) cargo de un partido político.

(iii) “Parte” o “Partes” hace referencia a la Institución y la Compañía.

2. Leyes y principios contra la corrupción

La Institución entiende que Teva Pharmaceutical Industries Ltd. y/o sus filiales, incluidas, entre otras Teva Pharma, S.L.U. (conjuntamente denominadas “Grupo Teva” o la “Compañía”) están sujetas a ciertas leyes destinadas a combatir la corrupción y el soborno, incluidas, entre otras, la Ley estadounidense de Prácticas Corruptas en el Extranjero (*Foreign Corrupt Practices Act*, “FCPA”) y/o la Ley británica sobre Soborno de 2010 (la “Ley de Soborno”). A fin de despejar toda duda, se incluye esta referencia a la FCPA y la Ley de Soborno para que la Institución conozca la legislación a la que la Compañía puede estar sometida en sus operaciones comerciales pero no somete a la Institución a la legislación o jurisdicción de ningún gobierno extranjero cuando dicha legislación o jurisdicción no sea aplicable.

La Institución entiende que Grupo Teva y la Institución están obligados a cumplir con todas las leyes de anticorrupción y soborno de las jurisdicciones en las que la Institución suministre bienes y/o preste servicios al Grupo Teva, o en las que actúe de algún otro modo en nombre de Grupo Teva (aquí referidas como las “Leyes de Anticorrupción Aplicables”).

Las Leyes de Anticorrupción Aplicables, junto con los principios contenidos en la Convención de Lucha contra la Corrupción de Funcionarios Públicos Extranjeros en las Transacciones Comerciales Internacionales de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico, vigente desde el 15 de febrero de 1999, en la que se basan muchas de

las leyes internacionales contra la corrupción, son aquí referidas como las “Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables”.

Las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables prohíben realizar de forma corrupta el pago, la oferta, la promesa o la autorización de pago o transferencia de cualquier cosa de valor o de ventajas, sea directa o indirectamente, a cualquier Funcionario Público, o a otras personas a sabiendas de que la totalidad o una parte del pago, el objeto de valor o la ventaja será ofrecida, entregada, prometida o transferida a un Funcionario Público. Algunas de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables prohíben también el soborno comercial, es decir, el pago o la transferencia de algo de valor, beneficios o cualquier tipo de ventaja, sea directa o indirectamente, a personas privadas con la intención de obtener y mantener indebidamente un negocio o cualquier ventaja comercial o influir indebidamente en el comportamiento del receptor.

3. No se llevarán a cabo acciones contrarias a las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables

La Institución cumplirá con la redacción y el espíritu de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables y no llevará a cabo ninguna acción que pudiera conllevar el incumplimiento de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables a cualquiera de las Partes.

La Institución declara que ningún organismo público ni tribunal ha declarado que haya incumplido la FCPA o cualquier ley de anticorrupción de ningún país. La Institución declara y acuerda, además, que nada de valor recibido conforme a este Contrato ha sido ni será aceptado ni usado por él con un fin que fuera contrario o supusiera un incumplimiento de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables, así como que tampoco ha tomado, ni tomará ninguna medida que suponga un incumplimiento de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables o que sean contrarios a los mismos.

4. Propósito de la contraprestación

La Institución reconoce que los honorarios y el abono de los mismos resultan acordes al valor de mercado correspondiente del bien o servicio objeto del Contrato. Asimismo, reconoce que tal contraprestación no influenciará indebidamente a la Institución para que prescriba, compre, recomiende productos de Teva o para que realice una acción relacionada con su cargo beneficiosa para Teva y que sea ilegal, no ética o constituyese una violación de la confianza o cualquier otro deber.

5. Forma de Pago

Las Partes acuerdan que todos los pagos realizados a la Institución en relación con este Contrato se realizarán después de que la Compañía haya recibido una factura en la que se detallan los productos o servicios proporcionados durante la duración del Contrato. Todos los pagos realizados en cumplimiento de este Contrato se efectuarán mediante cheque o transferencia bancaria a nombre de o a la cuenta de la Institución en el país en el que los bienes y/o servicios hayan sido provistos o prestados, o en el país de residencia/lugar de establecimiento principal de la Institución.

6. No se realizarán pagos ilegales

La Institución declara y acuerda además que, a menos que lo permitan las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables, no ha pagado, prometido pagar, autorizado el pago, entregado, permitido entregar ni autorizar la entrega, y que no pagará, prometerá pagar, autorizará el pago, entregará, prometerá entregar ni autorizará la entrega de nada de valor ni ninguna ventaja a ningún Funcionario Público con el fin de (i) influir en ningún acto ni decisión de dicho Funcionario Público actuando en su calidad de funcionario, (ii) inducir a dicho Funcionario Público para que lleve o no a cabo ningún acto que incumpla las obligaciones legales de dicho funcionario; (iii) garantizar ninguna ventaja indebida (iv) ni inducir a dicho Funcionario Público a utilizar su cargo para influir en cualquier acto o decisión del gobierno en relación con las actividades relacionadas con en este Contrato.

7. Contabilidad y archivos precisos

La Institución no llevará ni permitirá la existencia de una contabilidad extraoficial, transacciones identificadas incorrectamente, registro de gastos inexistentes, anotación de pasivos identificando incorrectamente el objeto, ni tampoco permitirá el uso de documentación falsa en relación con la ejecución de este Contrato. La Institución mantendrá libros contables, cuentas y registros donde se reflejen, en detalle razonable, con exactitud y fielmente las transacciones de este Contrato.

8. Derechos de auditoría

Sin menoscabo de ningún otro derecho que la Compañía tenga para auditar los archivos de la Institución de conformidad con este Contrato o de cualquier otro acuerdo formalizado entre las Partes, en el período de vigencia de este Contrato y un período posterior de cinco años, facilitará acceso a la Compañía a los libros, registros, facturas y documentación pertinente de la Institución en relación con este Contrato, con el fin de comprobar que se están cumpliendo los términos y condiciones del presente Anexo y los requisitos de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables. La Institución cooperará plenamente en las auditorías o investigaciones que realice la Compañía en relación con el cumplimiento de este Contrato o las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables.

9. Obligación de actualizar y notificar las modificaciones

La Institución acepta que todas las declaraciones aquí recogidas se mantendrán ciertas y exactas durante todo el período de vigencia de este Contrato. La Institución deberá informar a la Compañía a la mayor brevedad todos los posibles incumplimientos del presente Anexo o de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables de los que tenga conocimiento, así como cualquier cambio tras el cual estas declaraciones dejen de ser ciertas y exactas. El incumplimiento de lo dispuesto en esta sección en lo relativo a las notificaciones a la Compañía se considerará un incumplimiento material de este Contrato por parte de la Institución, lo que dará derecho a la Compañía a resolver este Contrato conforme a la cláusula de terminación contemplada en el mismo.

10. Certificado anual

A su entera discreción, la Compañía podrá solicitar a la Institución que complete o facilite un certificado anual o que presente alguna otra forma de garantía de cumplimiento del presente anexo.

11. Derecho a indemnización

la Institución acuerda indemnizar a la Compañía por los costes, incluidas las sanciones y multas, en los que incurra la Compañía como resultado del incumplimiento de la Institución del presente anexo y/o de las Leyes y Principios de Anticorrupción Aplicables.

12. No cesión

Los derechos y obligaciones derivados del presente contrato no podrán ser cedidos ni transferidos por la Institución sin el previo consentimiento de la Compañía. La prestación del Servicio será llevada a cabo por la Institución y su personal, a menos que la Compañía acepte lo contrario por escrito. Toda cesión realizada por la Institución sin el consentimiento previo y por escrito de la Compañía será declarado nulo y no tendrá efecto ni validez.

13. Derecho de terminación

La Compañía tendrá derecho a suspender o resolver este Contrato y los pagos en él previstos si de buena fe concluye que la Institución o alguno de los miembros de su Personal puede haber incumplido o actuado en contra de alguno de los términos del Anexo 1 o de las leyes y principios de anticorrupción.